Aus der Dermatologischen Universitätsklinik zu Breslau
(Direktor: Geheimer Medizinalrat Prof. Dr. Jadassohn).

Über die Sachs-Georgische Reaktion.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde
in der Medizin und Chirurgie

der

Hohen Medizinischen Fakultät der Schlesischen
Friedrich-Wilhelms-Universität zu Breslau

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

vorgelegt von

Alois Ziegler,
Assistenzarzt der Klinik.

Breslau 1920.
Druck von Otto Gutsmann, Breslau, Schuhbrücke 32.

Gedruckt mit Genehmigung der Hohen Medizinischen Fakultät
der Schlesischen Friedrich-Wilhelms-Universität zu Breslau.

Berichterstatter:
Professor Dr. Jadassohn.

Die Zunahme der luetischen Erkrankungen während des Krieges und die gleichzeitige Schwierigkeit bei der Beschaffung des zur Anstellung der Wassermannschen Reaktion notwendigen Tiermaterials hat die Versuche wieder aufleben lassen, die darauf ausgingen, eine einfachere und vom Tiermaterial unabhängige Methode des serologischen Luesnachweises zu finden. Versuche dieser Art sind auch schon früher mehrfach gemacht worden. Man hatte mit ihnen gleich nach der Einführung der Wassermannschen Reaktion begonnen, als man erkannt hatte, daß diese keine reine Antigen-Antikörper-Reaktion ist, d. h. auch mit nichtsyphilitischen Organextrakten brauchbare Resultate liefert. Alle diese Versuche verfolgten das Ziel, unter Ausschaltung des hämolytischen Systems die Komplementablenkung durch einen sichtbaren Präzipitationsvorgang zu ersetzen. In ihrer Gesamtheit trugen sie zwar viel zur Klärung des Wesens der Wassermannschen Reaktion bei, doch blieb ihnen die praktische Verwendbarkeit versagt, da sie entweder zu schwierig anzustellen oder aber zu wenig spezifisch waren. Diese Nachteile schienen bei den Ausflockungsreaktionen beseitigt, wie sie im vorigen Jahre von Meinicke einerseits und Sachs und Georgi andererseits angegeben worden sind. Ersterer benutzt für seine Methode die Erfahrungstatsache, daß nach Organextraktzusatz im salzarmen Medium bei jedem Serum eine Fällung erfolgt, und hält die Resistenz solcher Fällungen gegenüber Kochsalzzusatz geeigneter Konzentration für charakteristisch für Lues. Letztere passen sich bei ihrer Versuchsanordnung möglichst den Bedingungen der Wassermannschen Reaktion an, indem sie

die für Lues charakteristische Ausflockung in physiologischer Kochsalzlösung durch cholesterinierten Organextrakt vor sich gehen lassen. Sie haben mit dieser technisch äußerst einfach auszuführenden Methode Resultate erzielt, die einer Nachprüfung wert erschienen.

Auf Anregung von Herrn Geheimrat Jadassohn habe ich die Nachprüfung an dem Material unserer Klinik und Poliklinik, teilweise auch an von auswärts eingesandten Blutseren ausgeführt, und zwar bereits zu Anfang dieses Jahres nach den damals geltenden Vorschriften.

Meine Erfahrungen erstrecken sich auf 600 Untersuchungen an 503 Patienten. Bei der Anstellung der Reaktion habe ich mich streng an die von Sachs und Georgi gegebenen Weisungen gehalten. Ich benutzte Patientenserum, das zum Wassermannschen Versuch durch ½stündiges Erhitzen auf 56° inaktiviert war. Zu 0,1 ccm solchen Serums wurden 0,9 ccm physiologischer Kochsalzlösung zupipettiert, und darauf 0,5 ccm 6fach mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnten, cholesterinierten Ochsenherzenextraktes zugefügt. Bei den Serumkontrollen wurde der Organextrakt durch die gleiche Menge Alkohol ersetzt. Als Extraktkontrolle schließlich wurden 0,5 ccm der Extraktverdünnung mit 1 ccm physiologischer Kochsalzlösung gemischt, darauf der ganze Versuch kräftig geschüttelt und zwei Stunden lang bei 37° im Brutschrank gehalten. Die Ablesung erfolgte nach weiteren 16 bis 18 Stunden, während welcher Zeit der Versuch im Laboratorium neben dem Brutofen stehen gelassen wurde. Zur Ablesung bediente ich mich des von Kuhn-Woithe angegebenen Agglutinoskops, das besonders bei der Feststellung der schwach positiven und zweifelhaften Resultate von großem Vorteil ist, während man stark positive Sera auch mit bloßem Auge, und zwar schon nach dem zweistündigen Brutofenaufenthalt an der deutlichen Trübung erkennen kann.

Als Extrakte standen mir durch die Liebenswürdigkeit des Herrn Professor Sachs die Frankfurter Originalextrakte Nr. XXII, XXIII und XXIV in hinreichenden Mengen zur Verfügung. Da sich mir aber bei den Vorversuchen ein Extrakt sehr gut bewährt hatte, den ich mir nach der von Sachs-Georgi gegebenen Vorschrift (100 ccm alkoholischer Rohextrakt, 200 ccm 96% Alkohol, 13,5 ccm 1% alkoholische Cholesterinlösung) selbst herstellte, so benutzte ich in der Folge auch diesen Extrakt I und daneben einen ebenfalls selbst hergestellten Extrakt Ia, der sich vom vorhergehenden nur durch ein Plus von 0,5 ccm Cholesterinlösung auf die angegebenen Mengen unterscheidet. Die unverdünnten Extrakte sind bei kühler Aufbewahrung lange Zeit haltbar. Besondere Sorgfalt wendete ich bei der Verdünnung der Extrakte an, und zwar muß diese nach der gegebenen Vorschrift genau fraktioniert ausgeführt werden, da ich die Erfahrung gemacht habe, daß bei anders verdünnten Extrakten infolge ihrer größeren Undurchsichtigkeit zum mindesten die Ablesung erschwert wird.

In der angegebenen Weise wurden die Versuche mit mindestens zwei Extrakten gleichzeitig angesetzt. Am selben Tage erfolgte in unserem serologischen Institut auch die Untersuchung nach Wassermann, und zwar mit der inaktiven und aktiven Methode, und da mit den meisten der untersuchten Sera auch die Meinickesche Reaktion angestellt wurde, hatte ich eine wertvolle Kontrolle für die primäre Flockbarkeit der untersuchten Sera, d. h. der Flockbarkeit im salzarmen Medium, bei deren Fehlen die betreffenden Sera nach Meinickes Ansicht für die Fällungsreaktion ungeeignet sind. Die Ablesung erfolgte ohne Kenntnis der Diagnose und des Ausfalls der Wassermannschen Reaktion, unter Nachkontrolle durch die Leiterin unseres serologischen Instituts, Fräulein Margarete Stern, um so etwaige Beeinflussung oder individuelle Auffassung möglichst zu vermeiden.

Über die auf diese Weise mit den einzelnen Extrakten erzielten Resultate, ihr Verhalten zueinander und zur WR. möge folgende Zusammenstellung Auskunft geben:

	Positiv	Negativ	zweifelhaft
Geprüft 120 Sera			
WR.	26	88	6
I.	31	84	5
Ia.	29	83	8
Geprüft 120 Sera			
WR.	30	83	7
I.	38	82	0
XXII.	47	68	5
Geprüft 132 Sera			
WR.	38	92	2
I.	49	82	1
XXIII.	52	76	4
Geprüft 168 Sera			
WR.	28	127	13
I.	30	132	6
XXIV.	53	96	19
Geprüft 60 Sera			
WR.	19	36	5
I.	19	39	2
XXIII.	24	35	1
XXIV.	22	35	3

Was zunächst auffällt, ist die meist recht erhebliche Differenz der Extrakte untereinander. Dabei haben sie aber das eine gemeinsam, daß sie weit mehr positive Resultate aufweisen, als die Wassermannsche Reaktion. Die Frankfurter Extrakte zeigen dementsprechend auch durchweg weniger negative Resultate, während Extrakt I in den beiden letzten Tabellen auch hier ein Plus gegenüber Wassermann aufzuweisen hat, dafür aber weniger zweifelhafte Resultate. Er steht insgesamt mit seinen Werten der Wassermannschen Reaktion am nächsten, wogegen Extrakt Nr. XXIV zahlenmäßig die größten Unterschiede aufweist. Mit steigender Operationsnummer der Extrakte, die wohl dem wachsenden Cholesteringehalt entsprechen dürfte, scheint also auch ihre Empfindlichkeit größer zu werden, damit aber leider auch ihre Unspezifizität. Denn ich sah im Gegensatz zum Extrakt I gerade bei den Frankfurter Extrakten viel mehr positive Ausschläge bei Gonorrhoe, Lupus vulgaris, Trichophytia profunda, Lichen Vidal, Rosacea, wo weder klinisch noch anamnestisch Lues nachweisbar war, dann aber auch, wie schon Fritz Lesser angegeben hat, bei Ulcera mollia. Ich habe im ganzen 51 Sera von Ulcus-molle-Patienten untersucht. Davon reagierten

	—	?	+
nach Wassermann . .	51	0	0
Extrakt I	50	1	0
Frankfurter Extrakte . .	33	4	14,

wovon die meisten positiven Resultate dem Extrakt Nr. XXIV zur Last fallen. Ob nach Abheilung des Ulcus molle auch die positive Reaktion schwindet, wie Fritz Lesser behauptet, konnte ich leider nicht mehr nachprüfen, da bei dem Erscheinen seiner Arbeit meine Untersuchungen fast beendet waren. Aus demselben Grunde konnte ich die von Sachs und anderen Autoren vorgeschlagenen Änderungen der Originalmethode nicht ausführen, die Mandelbaumsche aus technischen Gründen.

Da ich, wie ich schon erwähnt habe, beim Extrakt I die wenigsten unspezifischen Resultate gesehen und auch alle 600 Sera mit ihm untersucht habe, will ich die mit ihm erzielten Resultate beim Vergleich der Sachs-Georgischen mit der Wassermannschen Reaktion zugrunde legen. Tabellarisch zusammengestellt sieht dieser Vergleich folgendermaßen aus:

Geprüft 600 Sera.

	Positiv	Negativ	Zweifelhaft
WR. . .	141	426	33
I . . .	167	419	14
	übereinstimmend	übereinstimmend	übereinstimmend
	129	402	4

Divergent
65

Diese 65 divergenten Untersuchungen habe ich, nach Diagnosen geordnet, in nebenstehender Tabelle zusammengestellt.

Daraus ist zu ersehen, daß bei Lues I der Wassermannsche Versuch der Sachs-Georgi-Reaktion entschieden überlegen ist, denn nur in 3 von 18 Fällen zeigt die Fällungsreaktion schon ein positives Resultat, während Wassermann noch negativ ist. Wenn es sich dabei lediglich um die Diagnosenstellung handelte, wäre das kein so empfindlicher Nachteil, weil es bei primärer Lues in den meisten Fällen doch gelingt, sei es im Reizserum, sei es durch Gewebs- oder Drüsenpunktion, den Spirochaetennachweis zu erbringen und damit die Diagnose zu sichern. Da wir aber gewohnt sind, unser therapeutisches Handeln nach dem Ausfall der serologischen Untersuchung einzurichten, indem wir glauben, bei einer seronegativen primären Lues im ganzen weniger energisch vorgehen zu müssen, können wir nicht eine Reaktion gebrauchen, die uns die syphilitische Veränderung des Blutserums später anzeigt als der Wassermannsche Versuch.

Lf.Nr.	Diagnose	S. G.	WR.	Lf.Nr.	Diagnose	S. G.	WR.
1	Lues I.	+	0	34	Lues latens	0	?
2	„	+	0	35	„	0	?
3	„	+	0	36	„	?	+
4	„	0	?	37	„	+	0
5	„	0	?	38	„	+	0
6	„	0	?	39	„	+	0
7	„	0	?	40	„	+	0
8	„	?	+	41	„	+	0
9	„	?	+	42	„	+	0
10	„	?	+	43	„	+	0
11	„	0	+	44	„	+	0
12	„	0	+	45	„	+	0
13	„	0	+	46	„	+	0
14	„	0	+	47	„	+	?
15	„	0	+	48	„	+	?
16	„	0	+	49	„	+	?
17	„	0	+	50	„	+	?
18	„	0	+	51	„	+	?
19	Lues II.	+	0	52	„	+	?
20	„	+	?	53	Ulc. moll.	?	0
21	„	+	?	54	Fluor alb.	0	?
22	„	+	?	55	Scabies	+	?
23	„	+	?	56	Erosion d. Labien	+	0
24	„	+	?	57	Ulc. penis	+	?
25	„	0	?	58	Gon. (Ol. tereb.)	?	0
26	„	0	?	59	„ „	+	0
27	„	0	?	60	„ „	+	0
28	„	0	?	61	„ (Fulmargin)	+	0
29	Lues III.	?	0	62	Gon.	+	?
30	Lues cong.	+	0	63	Fluor	+	0
31	„	?	+	64	Sykosis n. p.	+	?
32	Tabes	+	?	65	„	+	?
33	Lues latens	0	?				

Aus begreiflichen Gründen konnte bei den in Frage stehenden Fällen nicht abgewartet werden, ob und wann ein positiver Ausfall der Reaktion eintreten würde. In den Seren, die gleichzeitig nach Meinicke untersucht wurden, war jedenfalls primäre Ausflockung vorhanden.

Bei Lues II, III, Lues congenita und Tabes dagegen zeigt sich die Fällungsreaktion dem Wassermannschen Versuch überlegen. Hierin stimmen meine Erfahrungen mit denen Blumenthals überein, der dieselbe Beobachtung gemacht hat. Auch bei Übereinstimmung beider Reaktionen war es vielfach so, daß besonders bei spätsekundärer und tertiärer Lues der Wassermannsche Versuch zwei-, manchmal auch dreimal angestellt werden mußte, ehe er ein einwandfreies Resultat ergab, während die Fällungsreaktion gleich beim ersten Versuch deutlich positiv ausfiel.

Auch bei behandelten Fällen von Syphilis und Lues latens ist die Fällungsreaktion empfindlicher als die Wassermannsche Reaktion. Oft ist sie dabei sogar noch empfindlicher als die Sternsche Modifikation, denn ich habe Fälle gesehen, wo nach beendeter Kur beide Komplementbindungsmethoden ein negatives Resultat ergaben, die Fällungsreaktion aber positiv blieb. Bei verschiedenen derartigen Fällen habe ich erlebt, daß bei der nach zwei Monaten vorgenommenen Nachuntersuchung auch der Wassermannsche Versuch wieder positiv ausfiel. Auch ist es mehrmals erst gelungen, durch provokatorische Salvarsaneinspritzung einen positiven Wassermann hervorzurufen bei Patienten, die einen positiven Sachs-Georgi hatten.

Leider ist es aber auch gelungen, durch andersartige Einspritzungen einen positiven Sachs-Georgi hervorzurufen bei Patienten, die sicherlich keine Lues hatten; ich meine hier die Fälle 58—61 der Tabelle und komme damit zu

den unspezifischen Reaktionen der Flockungsmethode. Bei den in Frage stehenden Fällen handelte es sich um Gonorrhoiker mit Komplikationen, denen aus therapeutischen Gründen Terpentinöl bzw. Fulmargin injiziert worden war. Ich weiß nicht, ob man den positiven Ausfall der Reaktion dem einverleibten Medikament oder der danach eingetretenen Temperaturerhöhung zuschreiben soll, jedenfalls gelang mir der Versuch bei einigen Patienten, die vorher negativ reagierten, bei anderen dagegen nicht, so daß man in dieser Beziehung von einer Launenhaftigkeit der Reaktion sprechen muß.

Die Fälle 54, 55, 57, 62 und 63 konnte ich leider nicht weiter verfolgen, da sie nicht wieder in der Poliklinik erschienen sind. Bei Fall 56 hat sich auch späterhin nichts für Lues Charakteristisches ergeben, so daß man von einem Fehlresultat sprechen muß. 64 und 65 schließlich betreffen einen Patienten, der wegen Sykosis non parasitaria stationär behandelt wurde. Auch er hatte längere Zeit vor seiner Aufnahme poliklinisch Terpentinöl bekommen. Lues war weder klinisch noch anamnestisch nachweisbar. Da die bei ihm am 27. Februar 1919 vorgenommene Untersuchung nach SG. positiv und nach Wassermann zweifelhaft ausfiel, wurde am 4. März 1919 die Untersuchung wiederholt, wobei auch Wassermann positiv ausfiel. Am 11. März 1919 SG. +, WR. ?, am 18. und 25. März beide Reaktionen fraglich. Es war das also offenbar einer von den wenigen Fällen, wo auch nach der Wassermannschen Methode eine unspezifische Reaktion erzielt wird. Es ist das jedenfalls ein äußerst seltenes Vorkommnis, was man von der Fällungsreaktion nicht behaupten kann. Soviel wäre über meine Erfahrungen bei der Untersuchung von Blutseren zu sagen.

Von Lumbalflüssigkeiten habe ich nur einige 20 untersucht. Sie wurden für den Versuch im Gegensatz zu den

Seren nur 5 Minuten lang bei 56° inaktiviert und unverdünnt verwandt, da ich bei daraufhin gerichteten Versuchen mit unverdünnten Lumbalpunktaten deutlichere und doch mit Wassermann übereinstimmende Resultate erhielt. In einem Falle erlebte ich in der Alkoholkontrolle eine grobe Ausfällung, so daß für Liquoruntersuchungen die Beibehaltung der Alkoholkontrolle gefordert werden muß, wie dies schon Blumenthal getan hat. Ein eigenes Urteil kann ich mir jedoch bei der Zahl der ausgeführten Versuche über den Wert der Fällungsreaktion bei Liquoruntersuchungen nicht erlauben, doch scheinen sich die meisten Autoren dafür auszusprechen.

Nicht unerwähnt darf ich lassen, daß ich die Sachs-Georgi-Reaktion auch mit Kaninchen-Seren ausgeführt habe. Da ich mit der Originalmethode vollkommen unspezifische Resultate erhielt, modifizierte ich die Verdünnungen sowohl der Extrakte als auch der Seren, wobei ich bei beiden bis auf ein Drittel der vorgeschriebenen Mengen herunterging, ohne eine vollkommene Spezifität der Reaktion zu erreichen. Auch in dieser Beziehung bedeutet also die Sachs-Georgi-Reaktion keinen Fortschritt gegenüber der Wassermannschen Methode.

Zusammenfassend kann ich demnach sagen, daß die von Sachs-Georgi angegebene Fällungsreaktion vorläufig noch nicht geeignet ist, als selbständige Methode des serologischen Luesnachweises an Stelle der Wassermannschen Komplementbindungsreaktion zu treten, da mit ihr und den uns bis jetzt zu Gebote stehenden Extrakten einerseits bei primärer Lues zu wenig positive Resultate erzielt werden, wodurch der serologische Wegweiser für unsere therapeutischen Maßnahmen verloren ginge, andererseits aber zuviel unspezifische Fällungen vorkommen, wodurch Fehldiagnosen mit ihren schwerwiegenden Folgen unvermeidlich würden.

Dagegen könnte die Reaktion wegen ihrer größeren Empfindlichkeit bei spätsekundärer, tertiärer und Lues latens zur Ergänzung und Kontrolle der Original-Wassermann-Methode, z. B. an Stelle der Sternschen Modifikation, verwandt werden, da sie technisch so außerordentlich einfach und vom hämolytischen System mit seinen labilen Faktoren unabhängig ist.

Literatur.

Meinicke: Berliner Klinische Wochenschrift 1918, Nr. 4, S. 83.

Sachs-Georgi: Medizinische Klinik 1918, Nr. 33, S. 805.

Nathan: Medizinische Klinik 1918, Nr. 41, S. 1006.

Nathan und Weichbrodt: Münchener medizinische Wochenschrift 1918, Nr. 46, S. 1280.

Kafka: Münchener medizinische Wochenschrift 1918, Nr. 50, S. 1417.

Mandelbaum: Münchener medizinische Wochenschrift 1918, Nr. 43, S. 1180.

Lesser, F.: Berliner Klinische Wochenschrift 1919, Nr. 10, S. 224.

Lesser, F.: Deutsche medizinische Wochenschrift 1919, Nr. 10, S. 279.

Meyer, Kurt: Medizinische Klinik 1919, Nr. 11, S. 262.

Meyer, Kurt: Deutsche medizinische Wochenschrift 1919, Nr. 11, S. 309.

Löns: Deutsche medizinische Wochenschrift 1919, Nr. 21, S. 579.

Blumenthal: Medizinische Klinik 1919, Nr. 31, S. 772.

Lebenslauf.

Ich, Alois Ziegler, preußischer Staatsangehörigkeit, katholischer Konfession, wurde am 29. Dezember 1889 als Sohn des verstorbenen Landwirts Wilhelm Ziegler und seiner ebenfalls verstorbenen Ehefrau Monika geb. Wanjek zu Dzielau O.-S. geboren. Nach dem Besuch der Volksschule kam ich auf das Gymnasium zu Königshütte O.-S., das ich Ostern 1911 mit dem Zeugnis der Reife verließ. Hierauf studierte ich in Breslau Medizin, bestand im Sommer 1913 das Physikum und genügte im folgenden Semester meiner militärischen Dienstpflicht. Bei Ausbruch des Krieges wurde ich als Feldunterarzt eingezogen und im September 1915 an das Festungslazarett Breslau kommandiert, so daß ich am 12. Mai 1917 meine medizinische Staatsprüfung ablegen konnte. Zugleich erhielt ich die Approbation als Arzt, ging hierauf wieder ins Feld und blieb Truppenarzt bis November 1918. Nach meiner Entlassung vom Militär (Dezember 1918) kam ich an die Universitäts-Hautklinik in Breslau, wo ich jetzt als Assistenzarzt tätig bin.